

골 재생을 위한 조직공학 지지체 기술

김승언, 현용택, 윤희숙 | 한국기계연구원

1. 서 론

각종 질병이나 재해, 또는 수술로 인한 골 결손부가 생기면, 금속, 세라믹, 고분자 재료를 사용하여 보철물을 만들어 뼈의 기능을 대체하는 임플란트 기술을 하거나 재료 자체를 충전재로 만들어 시술하는 것이 일반적인 방법이다. 임플란트 기술 초기에는 생체 내에서 이물면역반응이 일어나지 않는 생체 불활성(bioinert) 재료가 요구특성의 전부였으나, 오늘날에는 임플란트에 골 조직의 부착 및 일체화를 적극적으로 유도할 수 있는 생체 활성(bioactive) 재료를 사용하여 임플란트 표면을 개질하거나 재료 자체를 충전재로 사용하는 방법이 거의 필수적으로 적용되고 있다. 현재 임플란트 이식의 경우 단기적으로는 생체적합성에 큰 문제가 없으나 화학적, 물리적으로 혹독한 체내 환경에서 오랜 기간 사용되다 보면 재료 자체가 열화되어 대체장기로서의 기능이 저하되거나 열화된 부산물로 인해 동통, 염증 등이 발생하여 재수술을 해야 하는 문제가 야기되기도 한다. 이와 같은 제약으로 인해 임플란트의 사용 수명은 시술 상의 하자가 없고 관리가 잘 되더라도 최대 15년 정도로 보는 것이 일반적이다.

한편, 20여 년 전에 태동하여 최근 급속한 발전을 이루고 있는 조직공학(tissue engineering)에 의해 임플란트 치료법이 가지고 있는 근본적인 한계가 장차 극복될 수 있을 것으로 기대하고 있다. 조직공학이란 손상된 조직이나 장기를 대체하는 것이 아니고, 생분해성(biodegradable) 재료를 사용하여 만든 다공성의 지지체(scaffolds)를 이식하여 지지체 내로의 조직의 성장과 재생을 유도하는 기술로서, 조직재생이 완료되는 시점과 병행하여 지지체는 생체 내에서 분해되어 사라지므로 궁극적으로 인공적인 재료가 체내에 남지 않는 새로운 개념의 치료방법이다^{[1,2]}}. 그림 1은 조직공학에 의한 골 조직 재생 치료의 개념을 도식화하여 나타낸 것이다.

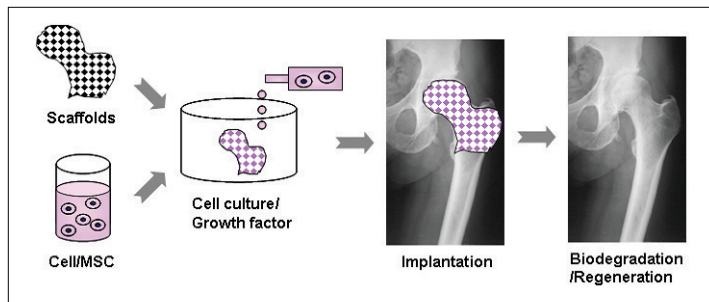


그림 1. 조직공학에 의한 골 조직 재생 치료의 개념

조직공학의 적용 가능 분야는 심혈관계, 피부계, 소화기계, 비뇨생식기계, 근골격계, 신경계 등 거의 모든 의학 분야에 해당되고, 현재까지 피부, 연골 등 연조직의 재생에는 성공적인 성과를 얻고 일부 상품화도 되어 있으나, 뼈의 경우는 구성 세포의 종류 및 물성이 연조직과 다르고 구조가 복잡하여 아직도 많은 연구가 필요한 분야이다. 본고에서는 골 결손부를 재생하기 위한 조직공학 지지체와 재료 관련 기술의 현주소와 향후 전망을 재조명해 보고자 한다.

2. 골 결손부의 치유과정

골 결손부를 재생 치료하기 위해서는 우선 골 결손부가 어떻게 치유되는 지 그 과정을 이해할 필요가 있다. 따라서 본 절에서는 생물·의학적 관점에서 골 결손부의 치유과정을 기술하였다. 골 결손부는 외상에 의한 골절, 수술 시 절제 또는 선천적 기형 등에 의해 발생할 수 있는데, 골절에 의한 결손부가 자연적으로 치유되는 과정은 그림 2에 나타낸 바와 같이 크게 네 가지로 나누어 볼 수 있다. 골절이 되면 골 기질과 주변 혈관이 파괴되고 출혈에 의한 혈종(hematoma)이 형성된다. 혈종 내에서는 혈관을 형성하는 줄기세포들의 분화에 의해 신생 혈관들이 형성되고 이에 따라 골막(periostrum)과 골내막(endosteum)의 골전구세포(osteoprogenitor cell)가 활발하게 증식하여 골절 주변 부위에 가골(callus)이 형성된다. 가골 내에서는 미성숙한 일차적인 뼈(trabeculae)가 불규칙하게 형성되어 마치 끊어진 다리를 잇는 가교 역할을 한다. 가골은 점차 석회화가 진행되면서 경가골(bony callus)이 되고, 어느 정도 치유의 기간이 경과하여 외부의 힘(stress)이 전달되기 시작하면 가골의 일차적인 뼈 조직은 재흡수되고 정상적인 신생골이 형성되는 뼈의 재구성(bone remodeling)이 일어나게 되어 다른 조직과는 달리 흉터(Scar)를 남기지 않으면서 원래의 뼈 구조로 완전히 복구 재생된다^[3,4]. 건강한 사람의 경우 이 치유과정은 골절의 정도와 부위에 따라 6주에서 12주 정도 소요된다.

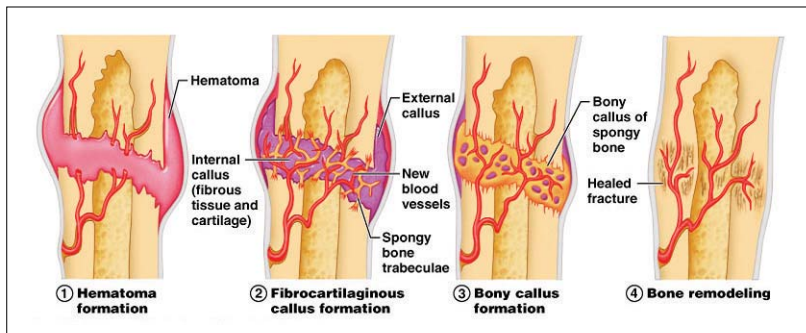


그림 2. 골 결손부의 자연 치유과정 (bone repair)

한편 골 결손부가 너무 크면, 자연 치유에 의한 골 조직 재생을 기대하기 어려운데, 평생 동안 골 재생이 10%도 되지 않는 골 결손부의 크기를 임계크기(critical size)라고 정의하고 있다^[5]. 임계크기는 개체의 크기나 뼈의 부위에 따라 약간씩 다른데, 쥐와 같은 설치류는 5~8mm 범위이고, 개나 양 등의 비교적 큰 동물들의 경우는 15~25mm 범위이다. 임계크기 이상의 골 결손부에서 자연 치유에 의한 골 조직 재생이 어려운 이유는 여러 가지가 있겠지만, 골화에 필요한 성장인자(growth factor)가 결손부 중심까지 고르게 분포되기 어렵고, 골 조직이 성장하는

것 보다 주변의 섬유상 연조직이 먼저 결손부 중심으로 성장해 차 들어오기 때문인 것으로 알려져 있다. 따라서 임계크기 이상의 골 결손부에는 조직공학적 치료 기술이 필요하다⁶⁾.

그림 3은 쥐의 대퇴골에 8mm 크기의 결손부를 인위적으로 만들어 bone plate로 고정 시킨 후 자연치유 상태로 방치한 것(empty defect)과 다공성의 수산화아파타이트/삼인산칼슘 지지체를 결손부에 이식한 것(cell free HA/TCP)과 지지체에 중간엽 줄기세포를 함께 넣어 이식한 것(MSC loaded HA/TCP) 세 가지를 비교한 X-ray 사진이다. 자연 방치 상태는 16주가 경과해도 결손부에서 골 조직이 완전히 재생되지 않았고, 다공성의 지지체를 이식한 것은 어느 정도 결손부의 골 재생이 이루어 졌으며, 골 조직으로 분화되는 중간엽 줄기세포를 지지체와 함께 이식한 것은 골 조직이 아주 치밀하게 재생된 것을 알 수 있다⁷⁾. 이는 임계크기 이상의 골 결손부가 치유되고 골 조직이 재생되는 데에 조직공학적 치료 방법이 얼마나 효율적인가를 보여주는 일례라 하겠다.

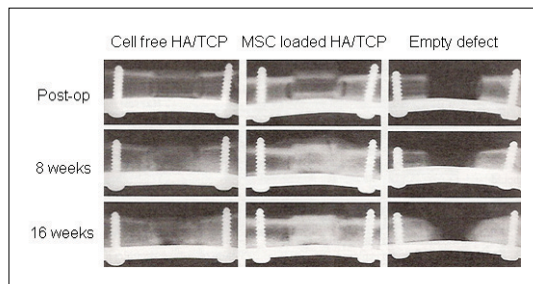


그림 3. 임계크기 골 결손부의 조직공학적 치유

3. 골 재생 조직공학 지지체 기술

3.1 지지체 제조 공정

골 재생을 위한 조직공학에서 지지체의 가장 큰 역할은 자연적인 치유과정에서의 혈종-기골 형성과 유사한 가교의 기능이라 하겠다. 치유과정에서의 최우선 과제는 혈관이 형성되어 골전구세포들이 증식되고 분화될 수 있도록 양분과 산소의 보급로가 조속히 복구되는 것이다. 그러기 위해서는 조직공학 지지체는 골소주(trabeculae)처럼 3차원적으로 연결된 기공 구조를 가져야 할 뿐만 아니라, 기공의 크기, 형상, 분포 등이 세포들이 잘 성장해 들어가고 대사물질도 잘 배출될 수 있는 다공성의 구조를 가져야 한다. 지금까지의 연구 결과들을 종합해 보면, 지지체의 기공크기가 200~300 μ m, 기공률이 90% 내외일 때 비교적 최적의 세포 성장 거동을 보이는 것으로 알려져 있으나, 체적이 큰 지지체의 경우 지지체 내부로의 세포 성장(cell permeability)은 아직 용이하지 않은 것으로 판단된다.

조직공학용 다공성 지지체를 제조하는 방법은 경조직 재생용이나 연조직 재생용에 근본적인 차이는 없으며, 고분자 재료를 기준으로 할 때 그림 4에 나타낸 바와 같이 크게 입자침출법(Particle leaching), 동결건조법(Freeze drying), 전기방사법(Electrospinning), 가스발포법(Gas foaming)등을 들 수 있다. 입자침출법은 고분자 용액에 기공원(porogen)을 혼합하고 용매를 제거하여 건조시킨 다음 기공원을 녹여서 추출하는 것으로서 기공원으로는 발포성 염, 소금, 얼음 등을 사용하며, 기공 크기, 기공률이나 제품 형상을 비교적 원하는 대로 제어할 수 있는 장점이 있다. 동결건조법은 기공원을 사용하지 않고 고분자 용액을 직접 동결한 후 진공 중에서 건조시킴으로써 용매

가 승화 제거되어 다공체가 만들어지는 것으로 공정이 간단하고 용매를 완전히 제거할 수 있는 장점은 있으나, 기공크기, 기공률이나 제품 형상을 제어하기가 쉽지 않은 단점이 있다. 최근에는 입자침출법과 동결건조법을 함께 적용하여 두 방법의 장점을 취하는 추세이다. 전기방사법은 고분자 용액을 전기장 내에서 방사하여 가느다란 섬유를 쌓아 다공체를 제조하는 것으로서 기공률이 높고 다양한 크기와 형상의 기공을 얻을 수 있는 장점이 있으나, 부직포 메쉬 형태로 만들어지므로 제품 형상에는 제약이 있고 취급하기가 용이하지 않다. 가스발포법은 고분자 용액에 발포제를 넣어 발포시킨 후 소성하여 다공체를 만드는 것으로서 높은 기공률을 얻을 수 있는 장점이 있으나, 다공체의 강도가 낮은 단점이 있다. 가스발포법에 의한 다공체는 그 자체보다도 이를 주형으로 삼아 타 재료의 다공체를 만드는 데 많이 이용하고 있다.

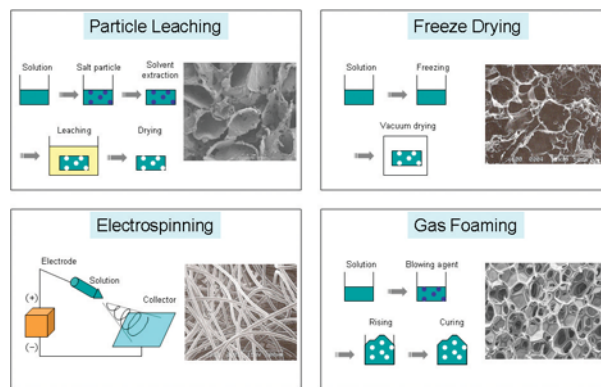


그림 4. 다공성 지지체 제조 방법

상기의 다공성 지지체 제조 공정은 공통적으로 두개골, 턱뼈, 관절 부위 등과 같이 3차원적으로 복잡한 형상을 갖는 골 재생에는 한계가 있다. 이 같은 한계를 극복하고 제조 공정의 신뢰성을 향상시킬 수 있는 방법으로 최근에는 역설계 및 쾌속조형 기술을 조직공학 지지체 제조에 응용하는 연구가 시도되고 있는데, 지지체 재료가 주로 생분해성 고분자와 생체 세라믹스라는 특성으로 인해 여러 가지 쾌속조형 방법 중 융착조형법(Fused deposition modeling)과 선택레이저소결법(Selective Laser Sintering)이 주로 이용되고 있다^[8,9]. 쾌속조형 기술 응용의 부가적인 장점은 기공 구조를 다양하게 설계하여 제조할 수 있기 때문에 지지체 내로의 세포성장(cell permeability)도 원활하게 유도할 수 있다^[10]. 그림 5는 CT나 MRI 영상으로부터 얻은 데이터를 CAD 파일로 변환하여 쾌속조형기로 턱뼈 형상의 지지체를 조형하고 이를 이식하여 함몰된 턱뼈를 3차원 형상으로 재생 복구하는 개념과 실제 예^[11]를 보여주는 것으로서 아직 지지체의 기공 구조를 제어하는 기술이 완벽하지는 않으나, 3차원 형상의 지지체를 구현하는 데에는 어느 정도 성공적인 결과를 얻고 있다.

3.2 지지체 재료

골 재생을 위한 조직공학 지지체 재료는 일반적인 조직공학 지지체와는 달리 어느 정도의 기계적 강도와 함께 골 세포의 부착 및 증식과 분화를 적극적으로 유도하기 위해 생분해성 고분자 단독 보다는 뼈의 무기질 성분과 유사한 아파타이트를 물리적, 화학적으로 혼합한 복합재료 또는 하이브리드 재료가 다양하게 연구되고 있다. 조직공학을 위한 생분해성 고분자로는 Poly (lactide-co-glycolide) (PLGA), Poly ε-caprolactone (PCL), Poly (L-

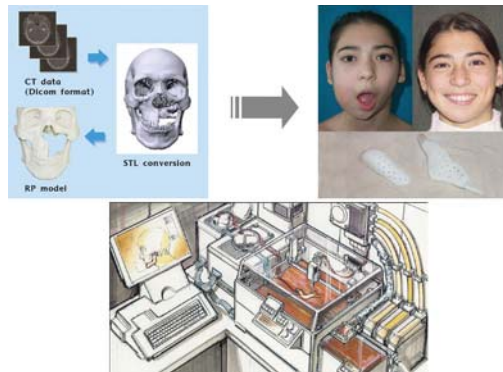


그림 5. 역설계 및 래속조형 기술을 응용한 3차원 실형상 지지체 제조

lactic acid) (PLLA) 등의 합성고분자와 collagen, alginate, chitosan 등의 천연고분자 재료가 있다. 생분해성 고분자가 체내에서 분해되는 기구는 비특이성 가수분해 또는 효소에 의해 분해로서 H_2O 와 CO_2 형태로 체외로 배출된다. 생분해가 완전히 종료되는 데 소요되는 기간은 조성이나 분자량 등 여러 가지 요인에 의해 달라지는데, 짧게는 1~2주에서 길게는 1~2년까지 걸리기도 한다.

조직공학용 세라믹스 재료로는 이미 임플란트에서도 생체활성이 검증된 바 있는 Hydroxyapatite (HA), Tricalcium phosphate (TCP) 등이 있는데, 이들 세라믹스 재료는 고분자 재료 지지체의 낮은 강도를 보완해 주고, 골 세포의 부착 및 증식을 촉진하는 골전도성 (osteoconductive)을 부여하여 골 재생을 위한 조직공학 지지체로서 기능을 향상시키는 역할을 할 뿐만 아니라, 생분해성 고분자 재료의 분해 과정에서 발생하는 산도 증가(pH 감소) 문제를 상쇄시켜 주는 효과가 있다는 주장도 제기되고 있다^[12]. 생체 세라믹스 재료도 체내에서 분해하게 되는데, 고분자와는 달리 파골세포(osteoclast)에 의해 흡수되고 뼈의 재구성에 의해 조직과 일체화가 된다. 아파타이트계 세라믹스 재료가 흡수되어 골 조직으로 완전히 재구성되는 데 소요되는 기간은 HA의 경우 4~5년이 걸리나 TCP는 1년 이내에 흡수되는 것으로 알려져 있다.

최근에는 골전도성이 우수한 HA와 흡수성이 좋은 TCP를 복합한 Biphasic Calcium Phosphate (BCP)를 사용한 지지체 재료 연구도 진행되고 있다^[13]. 한편, 자연골의 무기질은 순수한 HA와 완전히 동일한 것이 아니고, carbonate, silicate, Na, Mg, F 등의 성분이 복합화된 인산칼슘 재료이다. 이에 따라 Silicate doped HA^[14], Si-HA^[15] 등의 연구도 활발히 진행되고 있는데, 공통적으로 순수한 HA에 비해 골세포의 전도성은 물론 골 조직으로의 분화를 촉진하는 골유도성(osteoinduction)까지도 동시에 얻는 장점을 지닌 재료로 평가되고 있다. 한편, 아파타이트계 세라믹스 재료 외에도 우수한 생체활성과 분해성을 지닌 생체유리(glass ceramics)를 조직공학적 재료로 사용하려는 연구가 진행되고 있는데, 생체유리는 뼈와 친화성이 우수하고, 일반 유리처럼 용융 및 주조 공정으로 다양한 형태의 제품을 만들 수 있으며, 아파타이트계 인산칼슘에 비해 높은 강도를 얻을 수 있기 때문에 최근 bone screw나 spinal fixation 등의 분해성 임플란트 제조 연구도 진행 중이다^[16].

4. 시장 전망

골 재생을 위한 조직공학 관련 시장은 아직 통계를 낼 수 없을 정도로 미미하지만 향후 기존의 정형외과, 성형외

과 및 치과용 임플란트 시장과 골충전재 등 경조직 대체재료 관련 시장을 상당 부분 잠식할 것으로 예상하고 있다. 현재 국내의 정형외과 및 치과 관련 의료용구 시장은 2004년 기준으로 총 3,500여 억원 규모로 추산되고, 세계 정형외과 및 치과 의료용구 시장은 2001년 기준으로 총 182억불 규모로 생체재료와 관련된 의료용구 시장의 45%를 차지하고 있다¹⁷⁾. 국내 인공 골과 골충전재 등 대체재료 시장도 연간 30억원 이상 규모에 이르고 있다. 따라서 향후 골 재생 조직공학 시장은 실용화를 앞당길수록 이미 형성되어 있는 국내외의 막대한 경조직 관련 시장에 진입할 수 있을 것으로 기대된다. 이 같은 막대한 시장 규모에도 불구하고 국내의 제품 개발 및 생산 수준은 극히 미약하여 국내 수요 조차 거의 수입에 의존하고 있는 실정으로 국내 산업체의 육성 및 제품 개발 노력이 절실한 시점이라 하겠다. 표 1은 국내 경조직 관련 수입 규모를 나타낸 것으로서 연평균 10% 이상의 증가율을 보이고 있다.

표 1. 국내 경조직 관련 수입 추이

(단위 : 천불)

연도		1995	1996	1997	1998	1999	2000.5
피부 및 뼈	수량(Kg)	319	543	1,355	947	2,734	1,607
	금액(US \$)	798	1,458	1,622	1,547	2,854	1,748
치과용 시멘트	수량(Kg)	13,862	20,002	24,410	18,413	22,742	14,424
	금액(US \$)	2,340	2,060	2,109	1,462	1,935	1,100
치과용 충전제	수량(Kg)	60,471	71,124	84,856	75,484	88,749	42,613
	금액(US \$)	5,121	5,818	7,478	6,893	8,539	3,784
뼈형성용 시멘트	수량(Kg)	3,358	3,498	5,139	5,240	11,594	3,899
	금액(US \$)	568	622	716	690	1,062	475
인조관절	수량(Kg)	65,089	14,774	18,501	19,438	22,598	12,655
	금액(US \$)	19,222	20,932	25,938	23,927	24,649	13,637
총계	전년대비 증가율(%)		+10.87	+12.17	-11.01	+11.39	+12.79
	금액	30,575	33,248	40,454	36,042	41,069	21,880 (52,512)

<산업자원부>

5. 맺음말

의학의 발달, 섭생의 조절 등은 인간의 수명을 지속적으로 증가시켜 왔다. 인구의 고령화는 지속적인 의료용구 수요를 불러오고, 이와 관련된 시장 규모도 급속히 증가하고 있다. 정형외과, 성형외과 및 치과용 임플란트의 개념도 초기에는 인체 내에서 생체불활성의 특성이 요구되었지만, 현재는 표면에서 세포를 적극적으로 유도하고 골 조직과 일체화되는 생체활성이 필수적이고, 앞으로는 골 조직 자체를 재생하는데 초점을 맞춘 조직공학 기술의 발전과 함께 지지체의 수요 급증이 예상된다. 또한 소량 다품종이면서 맞춤형 생산이 기동성 있게 요구되는 의료용구 및 3차원 실형상의 골 조직 재생을 위해 컴퓨터를 이용한 3D 모델링이나 쾌속조형 등의 기술 수요가 더욱 증가할 것으로 예상된다. 이제 바이오 산업 분야는 선택이 아니라 필수이며, 미래의 의료 기술을 선도할 조직공학 분야에 국가적으로 인력과 장비 인프라 구축에 전폭적인 투자가 필요한 시점이라고 판단된다. 또한 조직공학의 발전을 뒷받침할 수 있는 재료, 공정, 제품에 대해 국가적으로는 의료용구 관리 규정 및 제도의 정비가 시급하다고 판단된다.

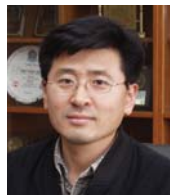
❁ 참고 문헌

- [1] R. P. Lanza, R. Langer, J. Vacanti, Principles of Tissue Engineering, Academic Press, 3-15 (2000).
- [2] 유지, 이일우 저, 조직공학과 재생의학, 군자출판사, 21-36 (2002).
- [3] KISTI Report, 바이오 인공장기(II), 인공뼈.관절, (2004).
- [4] 박경아, 이원택, 이종은, 박승화 역, 기초조직학, McGraw-Hill Korea, 176-179 (2004).
- [5] J. O. Hollinger, T. A. Einhorn, B. A. Doll, C. Sfeir, Bone Tissue Engineering, CRC Press, 230-233 (2005).
- [6] H. Petite, V. Viateau, W. Bensaid, A. Meunier, C. Pollak, M. Bourguignon, K. Oudina, L. Sedel, G. Guillemain, Nature Biotechnology, 18, 959-963 (2000).
- [7] R. P. Lanza, R. Langer, J. Vacanti, Principles of Tissue Engineering, Academic Press, 689-692 (2000).
- [8] I. Zein, D. W. Hutmacher, K. C. Tan, S. H. Teoh, Biomaterials, 23, 1169-1185 (2002).
- [9] J. Winder, R. Bibb, J. Oral Maxillofacial Surgery, 63, 1006-1015 (2005).
- [10] 김승언, 현용택, 윤희숙, 이준희, 허수진, 신정욱, 추계금속재료학회 생체나노재료심포지엄, 제주 (2006).
- [11] M. Telford, Materialstoday, March, 23 (2005).
- [12] M. Kikuchi, J. Tanaka, 7th Asian Symposium on Biomedical Materials, Abstract book, 45 (2006).
- [13] T. L. Arinze, T. Tran, J. Mcalary, G. Daculsi, Biomaterials, 26, 3631-3638 (2005).
- [14] K. A. Hing, P. A. Revell, N. Smith, T. Buckland, Biomaterials, 27, 5014-5026 (2006).
- [15] S. Zou, J. Huang, R. A. Brooks, S. Best, N. Rushton, W. Bonfield, European Conference on Biomaterials, Nantes, T236 (2006).
- [16] <http://www.msm.cam.ac.uk/ccmm/>
- [17] US Health Industry Manufacturers Association, (2001).



김 승 언

· 한국기계연구원 재료기술연구소 미래기술연구부 책임연구원
· 관심분야 : 생체재료 부품 제조 및 평가
· 일방향응고 주조 기술
· E-mail : sek24@kmail.kimm.re.kr



현 용 택

· 한국기계연구원 재료기술연구소 미래기술연구부 책임연구원
· 관심분야 : 금속계 생체재료 제조 및 특성평가
· 고반응성 금속재료 제조 및 평가
· E-mail : ythyun@kmail.kimm.re.kr



윤 희 숙

· 한국기계연구원 재료기술연구소 미래기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 나노다공체, 나노바이오, 나노에너지
· E-mail : yuni@kmail.kimm.re.kr